

N-SUBSTITUTED INDOLE DERIVATIVE

Publication number: JP7242628

Publication date: 1995-09-19

Inventor: KAWASHIMA YUTAKA; OTA TOMOKI; TAGUCHI MINORU; HORIGUCHI AKIYO; HATAYAMA KATSUO

Applicant: TAISHO PHARMA CO LTD

Classification:

- International: C07D401/12; A61K31/495; A61P9/12; A61P13/02; A61P15/00; A61P43/00; C07D209/14; C07D401/00; A61K31/495; A61P9/00; A61P13/00; A61P15/00; A61P43/00; C07D209/00; (IPC1-7): C07D209/14; A61K31/495; C07D401/12; C07D209/14; C07D213/74; C07D401/12

- European:

Application number: JP1995000431 19950106

Priority number(s): JP1995000431 19950106; JP19940001702 19940112

[Report a data error here](#)

Abstract of JP7242628

PURPOSE: To obtain an N-substituted indole derivative capable of blocking α -adrenalin receptor and strongly and continuously exhibiting an antihypertensive effect or a dysuria-improving effect thereby. **CONSTITUTION:** A compound is expressed by formula I ($R<1>$ and $R<2>$ are H, an alkyl, formula II ($R<5>$ and $R<7>$ are each a lower alkyl; (n') is 1 to 3; $R<3>$ is a phenyl which may be substituted with one or two halogens, lower alkyls, lower alkoxy or piperidino or a 2-pyridyl which may be substituted with one or two halogens, lower alkyls or lower alkoxy; $R<4>$ is H or a lower alkyl; $R<5>$ is H or a lower alkoxy; (n) is 1 to 5) and its acid adduct salt, e.g. 1-[2-N,N-diethylamino-2-oxoethyl]-3-[2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]ethyl]indole dihydrochloric acid salt. This compound can be synthesized by reacting a compound of formula III (X is a halogen or methanesulfonyloxy) with a compound of formula IV (Y is a halogen) in the presence of a base and reacting the resultant compound of formula V with a compound of formula VI in the presence of a base.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

特開平7-242628

(43) 公開日 平成7年(1995)9月19日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/14		8217-4C		
A 6 1 K 31/495	A B U			
	A C V			
	A E D			
C 0 7 D 401/12	2 0 9			

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-431	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号
(22) 出願日	平成 7 年(1995) 1 月 6 日	(72) 発明者	川島 豊 東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製 薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平6-1702	(72) 発明者	太田 知己 東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製 薬株式会社内
(32) 優先日	平 6 (1994) 1 月12日	(72) 発明者	田口 稔 東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製 薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 北川 富造 最終頁に続く

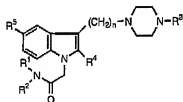
(54) 【発明の名称】 N-置換インドール誘導体

(57) 【要約】

【目的】 α 1-アドレナリン受容体を遮断することにより、降圧作用または排尿障害改善作用を強力かつ持続的に示す化合物を提供する。

【構成】 式

【化1】



【式中、R¹及びR²はそれぞれ水素原子、アルキル基を示すかまたは式

【化2】



【式中、R⁶及びR⁷はそれぞれ低級アルキル基を示し、n' は 1 ~ 3 の整数を示す。）で示されるアルキルアミ

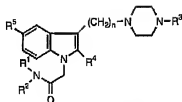
ノ基を示し、R³は置換もしくは無置換のフェニル基または置換もしくは無置換の2-ピリジル基を示し、R⁴は水素原子または低級アルキル基を示し、R⁵は水素原子または低級アルコキシ基を示し、n は 1 ~ 5 の整数を示す。】で表わされるN-置換インドール誘導体及びその酸付加塩。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



【式中、R¹及びR²はそれぞれ水素原子、アルキル基または式

【化2】



(式中、R⁴及びR⁷はそれぞれ低級アルキル基を示し、n'は1～3の整数を示す。)で示されるアルキルアミノ基を示し、R³はフェニル基、「ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びピペリジノ基」から選ばれる基の1～2個で置換されたフェニル基、2-ピリジル基または「ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基」から選ばれる基の1～2個で置換された2-ピリジル基を示し、R⁴は水素原子または低級アルキル基を示し、R⁶は水素原子または低級アルコキシ基を示し、nは1～5の整数を示す。]で表わされるN-置換インドール誘導体及びその酸付加塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、 α 1-アドレナリン受容体を遮断することにより降圧作用または排尿障害改善作用を有するN-置換インドール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】 α 1-アドレナリン受容体遮断薬は、おもに、降圧薬として用いられており、心拍出量や、臓器道流量を減少させず、心機能低下例、腎機能低下例にも使用できることが特徴である。更に、近年、排尿障害の改善剤としても用いられている。降圧薬としては、ブラゾシン、ドキサゾシン、ウラビジルなどが、排尿障害治療としては、ブラゾシンが知られているが、本発明の化合物に構造上類似しているものはない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、 α 1-アドレナリン受容体を遮断することにより、降圧作用または排尿障害改善作用を強力かつ持続的に示す化合物を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題を達成するために鋭意研究を進めた結果、ある種のN-置換インドール誘導体が α 1-アドレナリン受容体を遮断

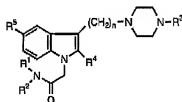
2

することにより、強い降圧作用または排尿障害改善作用を有することを見だし、本発明を完成した。

【0005】すなわち、本発明は式

【0006】

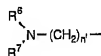
【化3】



【0007】【式中、R¹及びR²はそれぞれ水素原子、アルキル基または式

【0008】

【化4】



【0009】(式中、R⁴及びR⁷はそれぞれ低級アルキル基を示し、n'は1～3の整数を示す。)で示されるアルキルアミノ基を示し、R³は「ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びピペリジノ基」から選ばれる基の1～2個で置換されていてもよいフェニル基または「ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基」から選ばれる基の1～2個で置換されてもよい2-ピリジル基を示し、R⁴は水素原子または低級アルキル基を示し、R⁶は水素原子または低級アルコキシ基を示し、nは1～5の整数を示す。)で表わされるN-置換インドール誘導体及びその酸付加塩である。

【0010】本発明において、アルキル基とは、炭素原子数1～8個の直鎖状または分枝鎖状のものをいい、また、低級アルキル基とは、炭素原子数1～4個の直鎖状または分枝鎖状のものをいう。これらの例としてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基などであり、好ましくはメチル基、エチル基があげられる。低級アルコキシ基とは、炭素原子数1～4個の直鎖状または分枝鎖状のものをいい、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などであり、好ましくはメトキシ基、エトキシ基があげられる。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。

【0011】化3の化合物の酸付加塩とは、無機酸又は有機酸が付加した塩を示す。この場合使用する無機酸又は有機酸には特に制限はないが、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、シュウ酸、アズロルビン酸、サリチル酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸などをあげることができ

3

る。

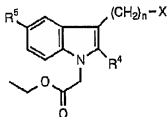
【0012】なお、 R^3 で定義されるフェニル基または2-ビリジル基の置換基が2個である場合、当該置換基は同一であっても異なってもよい。

【0013】本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

【0014】すなわち、まず、文献【例えばJ. Org. Chem., 第50巻, 第8号, 第1239ページ(1985年)】記載の方法により製造することができる、式

【0015】

【化5】



【0016】(式中、Xはハロゲン原子またはメタンサルホニルオキシ基であり、 R^4 、 R^5 及びnは前記と同意義である。)で表されるインドール誘導体と、式

【0017】

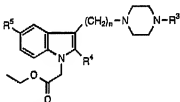
【化6】



【0018】(式中、 R^3 は前記と同意義である。)で表される化合物を溶媒中、塩基(例えば炭酸カリウム、トリエチルアミンなど)存在下に反応させることにより、式

【0019】

【化7】



【0020】(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びnは前記と同意義である。)で表される化合物を得る。

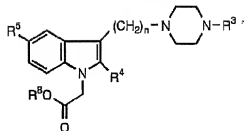
【0021】ここで溶媒としては、ニトリル系溶媒(例えばアセトニトリルなど)、ハロゲン系溶媒(例えばジクロロメタン、クロロホルムなど)などを用いることができる。反応温度は、0~100℃であり、反応時間は10分間~48時間である。

【0022】次に、上記で得た化合物のエステル部分を通常のエステル交換反応によって任意の炭素数のものに交換させることにより、式

【0023】

【化8】

4



【0024】(式中、 R^5 は炭素数1~8個のアルキル基を示し、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びnは前記と同意義である。)で表される化合物を得る。

【0025】さらに、上記で得た化合物と、式

【0026】

【化9】

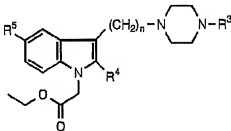


【0027】(式中、 R^6 、 R^7 、及びn'は前記と同意義である。)で表される化合物を反応させることにより、化3において R^1 が水素原子であり、 R^2 が化4の基である化合物を得ることができる。

【0028】また、前記においてエステル交換することなく、式

【0029】

【化10】



【0030】(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びnは前記と同意義である。)で表される化合物と、式

【0031】

【化11】



【0032】(式中、 R^6 、 R^7 、及びn'は前記と同意義である。)で表される化合物を反応させることにより、化3において R^1 が水素原子であり、 R^2 が化4の基である化合物を得ることもできる。

【0033】また、本発明の化合物は次の方法でも製造することができる。

【0034】すなわち、式

【0035】

【化12】

50

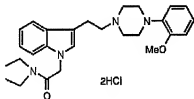
7

0:1)に付した。得られた粗生成物をエタノール-エーテル混合溶液に溶解し、4規定-塩化水素/酢酸エチルを加え、析出物を濾取し、メタノール、エーテルで再結晶して標記化合物89mgを得た。

【0053】m. p. 224~227℃分解
(実施例2)

1-(2-N, N-ジエチルアミノ-2-オキソエチル)-3-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル]インドール 二塩酸塩(化合物2)

【0054】
【化17】



【0055】(1) 3-(2-プロモエチル)インドール500mgとN, N-ジエチルクロロアセトアミド334mgをアセトニトリル5mlに溶解し、炭酸カリウム308mgを加え4時間加熱還流した。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣に水を加え酢酸エチル抽出し、水、重曹水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=5:1)に付し、3-(2-プロモエチル)-1-(2-N, N-ジエチルアミノ-2-オキソエチル)インドール230mgを得た。

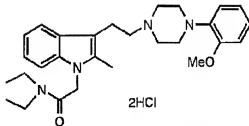
【0056】(2) (1)の化合物3-(2-プロモエチル)-1-(2-N, N-ジエチルアミノ-2-オキソエチル)インドール220mgと2-メトキシフェニルピペラジニル150mgをアセトニトリル5mlに溶解し、トリエチルアミン0.14mlを加え、8時間加熱還流した。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣に水を加え酢酸エチル抽出し、水、重曹水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマト(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=4:1~1:1)に付した。得られた粗生成物を、エタノール-エーテル混合溶液に溶解し、4規定-塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、析出物を濾取し、エタノールで再結晶して、標記化合物156mgを得た。

【0057】m. p. 151~153℃
実施例2と同様の方法で以下の化合物を合成した。

【0058】1-(2-N, N-ジエチルアミノ-2-オキソエチル)-3-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル]-2-メチルインドール 二塩酸塩

【0059】
【化18】

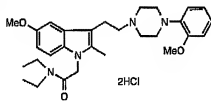
8



【0060】m. p. 193~196℃分解

1-(2-N, N-ジエチルアミノ-2-オキソエチル)-5-メトキシ-3-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル]-2-メチルインドール 二塩酸塩

【0061】
【化19】



【0062】m. p. 216~218℃分解

(試験例)【α1受容体結合試験】

α1受容体結合反応はGreengrassとBremner [Eur. J. Pharmacol., 第55巻, 第323ページ(1979年)]の方法に準じて行った。

【0063】ラットを断頭し脳を摘出した後、30倍量の50mM トリス-塩酸(pH7.4)でホモジェナイズした。これを1,000×gで5分間遠心し、上清をさらに48,000×gで20分間遠心し、沈渣を得た。沈渣を50mM トリス-塩酸(pH7.4)に懸濁させ、再度48,000×gで20分間遠心した。この沈渣を1.0mg/mlプロテインとなるように、50mM トリス-塩酸(pH7.4)に懸濁させ、α1受容体標品とした。

【0064】受容体標品1.0mlに0.6nM [³H] プラゾシンおよび種々濃度の換体を添加し、25℃で30分間反応させた。

【0065】反応終了後ガラスフィルター(Whatman GF/B)で急速濾過し、フィルターは3mlの50mM トリス-塩酸(pH7.4)で3回洗浄した。フィルター上の放射活性は、液体シンチレーションカウンターにより測定した。

【0066】換体を添加しないときの放射活性から、10μMのプラゾシン存在下に得られる放射活性を差し引き、これをコントロールの特異的結合とした。換体添加時に得られる放射活性からコントロールに対する割合を求め、換体濃度に対してプロットした。コンピュータによるカーブフィッティングから各換体の50%阻害濃度(IC₅₀値)を計算した。

50 【0067】結果を表1に示した。

【0068】

【表1】

検 体	I C ₅₀ 値 (nM)
化合物 1	39.2
化合物 2	13.1
ウラビジル	741

【0069】(試験例2) [降圧作用試験]

降圧作用試験はEur. J. Pharmacol., 第228巻, 第269ペー

ジ(1993年)の方法に準じて行った。

【0070】自然発症高血圧ラット(SHR)を無麻酔の状態で保定器に入れ、37℃で20分保温後、テールカフ法にて血圧および心拍数を測定した。

【0071】化合物2は、5%アラビアコム水溶液に懸濁して、ゾンデにより強制経口投与(1mg/kg)した。

【0072】血圧降下作用は、投与後1時間がピークで約30%の降圧を示し(50mmHg内外)、その作用は持続的で、投与4時間後も血圧は投与前値に復さなかった。

【0073】心拍数に対しては、顕著な作用はみられなかった。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

/(C07D 401/12

209:14

213:74)

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

(72)発明者 堀口 亜生代

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内

(72)発明者 畑山 勝男

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製
薬株式会社内